

مقایسه شیوع فیروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۱۲ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱

زمینه و هدف: فیروز کبدی مرحله نهایی بیماری مزمن کبدی است. دیابت با ریسک بالای فیروز کبدی در بیماران کبد چرب غیرالکلی همراه است. همراهی پره دیابت و فیروز کبدی در مطالعات قبلی چالش انگیز بوده است. هدف این مطالعه مقایسه شیوع فیروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت بود.

روش بررسی: مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی-مقطعی بود که بر روی مبتلایان به دیابت و پره دیابت، مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی اهواز از فروردین تا اسفند ۱۴۰۱ انجام گردید. فیروز کبد با الاستوگرافی اندازه‌گیری شد. ارتباط بین فیروز کبدی و سن، جنس، BMI، AST، ALT، ALKP، Bilirubin و نوع درمان در دو گروه بررسی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۳ نفر (۶۳/۹٪) مبتلا به دیابت و ۳۰ نفر (۳۶/۱٪) مبتلا به پره دیابت بودند. ۴۷ نفر مرد (۵۶/۶٪) و ۳۶ نفر زن (۴۳/۴٪) بودند. میانگین سن افراد شرکت‌کننده در پژوهش ۴۹/۰۶ سال بود. بین میانگین شدت فیروز کبدی در بیماران دیابتی و پره دیابتی اختلاف معنادار وجود داشت. میانگین شدت فیروز کبدی در افراد دیابتی ۱۱/۲۹ و در افراد پره دیابتی ۹/۱۰ بود. بین فراوانی درجه فیروز کبدی در بیماران دیابتی و پره دیابتی اختلاف معنادار وجود داشت ($P=۰/۰۴۴$). درجه فیروز کبدی در تمامی سطوح به جز در گروه با فیروز خفیف یا بدون فیروز (F0-F1) در افراد دیابتی بیشتر از پره دیابتی بود. در بیماران دیابتی بین FBS و فیروز کبدی ارتباط معنادار مشاهده شد ($P=۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: شدت فیروز کبدی در بیماران دیابتی بیشتر از بیماران پره دیابتیک بود. پره دیابت نیز با ریسک افزایش یافته فیروز کبدی همراه بود.

کلمات کلیدی: دیابت، فیروز کبدی، پره دیابت.

النا لک^۱، اسکندر حاجیانی^۱، جلال سیاح^۱، زینب حسین پور^{۱*}، علیرضا صداقت^۲

۱- مرکز تحقیقات گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول: ایران، اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات گوارش.

تلفن: ۰۶۱-۳۲۹۲۱۸۳۹

E-mail: zeynab.hosseinpour66@gmail.com

مقدمه

بروز التهاب مزمنی است که منجر به پاسخ ترمیمی غیرنرمال می‌شود. مدیاتورها و سلول‌های مختلفی در کنترل این پاسخ شرکت می‌کنند. پاسخ فیبروتیک در نتیجه تجمع اجزای ماتریکس خارج سلولی شروع می‌شود و منجر به ایجاد اسکار فیبروتیک می‌شود.^۱ ساختار کبد با تشکیل اسکار فیبروتیک به هم می‌ریزد، هپاتوسیت‌های کبدی از دست می‌رود، عملکرد نرمال کبد مختل شده و در نهایت منجر به

فیروز کبدی پاسخی به آسیب مزمن کبد در اثر فاکتورهای مختلف از جمله مصرف الکل، استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)، هپاتیت ویرال، هپاتیت خودایمنی، کبدچرب غیرالکلی (NAFLD) و بیماری‌های کلستاتیک کبد است. تأثیر مشترک همه این بیماری‌ها

فراهم آورد. عمده مطالعات موجود در پیشینه حجم نمونه پایینی داشته و طی آن بیماران دیابتی و غیردیابتی تواما موردسنجش قرارگرفته‌اند.^{۱۵-۲۰} در سایر مطالعات نیز اثرات پره دیابت بر فیروز کبدی متفاوت بوده است.^{۲۱،۲۲}

نظر به اهمیت موضوع و کمبود مطالعات مکفی به‌ویژه در متون داخلی و باتوجه به اینکه مطالعه‌ای در ایران در زمینه‌ی فیروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه فیروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی اهواز انجام شد تا نتایج آن به مسئولان بهداشتی-درمانی ارایه گردد و در جهت پیشگیری از ایجاد فیروز کبدی و ارتباط آن با دیابت و پره دیابت تمهیدات لازم اندیشیده شود.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی-مقطعی بود که بر روی مبتلایان به دیابت و پره دیابت، مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی اهواز طی سال ۱۴۰۱ انجام گردید. در این مطالعه باتوجه به اینکه تعداد افراد واجد شرایط بررسی شده اندک بودند، پرونده کلیه مبتلایان به دیابت و پره دیابت مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی اهواز از فروردین تا اسفند ۱۴۰۱ که در سونوگرافی مبتلا به کبد چرب بودند موردبررسی قرار گرفت. بیمارانی که در سونوگرافی مبتلا به کبد چرب بودند و تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند و فرم رضایت را تکمیل کردند، وارد مطالعه شدند. بیماران با $FBS=100-125$ یا $HbA1C=5/7-6/4$ پره دیابتیک و بیماران با $FBS \geq 126$ یا $HbA1C \geq 6/5$ و بیماران با سابقه دیابت II تحت درمان دیابتیک در نظر گرفته شدند. فیروزکبدی در افراد به روش الاستوگرافی گذرا (Transient elastography) با استفاده از دستگاه فیروتاج ۱۰۰۰ (FibroTouch device, model No.1000, Wuxi Hisky Medical Technologies, China) موردبررسی قرار گرفت. در این روش پروب دستگاه روی پوست در نزدیکی لوب راست کبد قرار می‌گیرد و یک موج ۵۰ مگاهرتزی از یک مبدل کوچک در انتهای پروب به کبد در فاصله ۲۶-۲۵ میلی‌متری منتقل می‌شود، سپس دستگاه سرعت موج برشی را اندازه می‌گیرد. یافته‌های به‌دست آمده براساس Kpa

نارسایی کبد می‌شود.^۳ فیروز کبدی یافته بالینی مهمی است که اثر بارزی بر مورتالیتی و موربیدیتی بیمار دارد.^۴ فیروز کبدی پیشرفته ریسک سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر را بالا می‌برد که خود منجر به مرگ حدود یک میلیون نفر در سال می‌شود. کارسینوم هپاتوسلولر علت شانزدهم در لیست علل شایع مرگ است و همین موضوع اهمیت تشخیص زودرس فیروز کبدی را نشان می‌دهد.^۵

بیماری دیابت به‌طور قابل‌توجهی با فیروز کبدی مرتبط است. دیابت، بیماری متابولیک مزمن است که با افزایش سطح گلوکز خون شناسایی می‌شود.^۶ مبتلایان به دیابت در معرض بیماری‌های ناتوان‌کننده از جمله نارسایی مزمن کلیوی، قلبی، کبدی، کبدچرب، رتیئوپاتی و نوروپاتی محیطی قرار دارند. این عوامل از علل مورتالیتی و موربیدیتی در بیماران دیابتی است. فیروز، رسوب بیش از حد/یا نامناسب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) اغلب در بافت بیماران دیابتی دیده می‌شود و ممکن است موجب اختلال عملکرد اندام‌ها باشد. گرچه در برخی از موارد، فیروز می‌تواند ناشی از ترمیم یک آسیب اولیه باشد. شواهد زیادی از این ایده حمایت می‌کنند که اختلالات متابولیک مشاهده شده در بیماران دیابتی می‌تواند پروسه فیروزژنیک را فعال کند و باعث آسیب بافتی و اختلال عملکرد اندام‌ها شود.^{۷-۱۰}

پره دیابت، وضعیتی است که قندخون بالاتر از نرمال اما پایینتر از محدوده دیابت است. شیوع کبد چرب غیرالکلی در بیماران با پره دیابت به‌طور واضحی بیشتر از بیماران با تحمل گلوکز نرمال است.^{۱۱} داده‌های اخیر نشان می‌دهد نه تنها دیابت بلکه پره دیابت نیز در بیماران فیروز کبدی غیرالکلی شایع است. انجمن دیابت آمریکا، غربالگری فیروز پیشرفته در تمام بیماران مبتلا دیابت یا پیش دیابت را از طریق سنسجش آلاین آمینوترانسفر پلاسما و یا استئاتوز کبدی توصیه می‌نماید. پیش‌بینی می‌شود طی ۲۰ سال آینده استئاتوپاتیت در بیماران دیابتی مسئول ۸۱۲۰۰۰ مرگ مرتبط با بیماری‌های کبدی و ۱/۳۷ میلیون مرگ مرتبط با بیماری‌های کاردیووسکولار باشد.^{۱۱-۱۳} داده‌ها در مورد ارتباط میان فیروز کبدی و پره دیابت محدود است. سفتی کبد، یک مارکر غیرمستقیم سنسجش فیروز کبدی است که می‌تواند نتایج بالینی در بیماران مبتلا به کبدچرب غیرالکلی را به خوبی پیش‌بینی نمایند.^{۱۴} تعیین شیوع و ریسک فاکتورهای مرتبط با فیروز کبدی در بیماران دیابتی می‌تواند زمینه مداخلات مناسب را

۴۷ نفر مرد (۵۶/۶٪) و ۳۶ نفر زن (۴۳/۴٪) بودند. ۳۵ نفر (۴۲/۲٪) شاخص توده بدنی (۳۰-۳۹/۹) و ۲۷ نفر (۳۲/۵٪) درجه فیروز کبدی F0-F1 داشتند. ۴۴ نفر (۵۳/۰٪) داروی خوراکی کاهنده قندخون مصرف می‌کردند. ۳۳ نفر (۳۹/۸٪) نیز عامل کاهش‌دهنده چربی مصرف می‌کردند.

فراوانی مصرف داروی کاهنده قندخون در افراد دیابتی به این صورت بود، ۲۷ نفر (۵۰/۹٪) متفورمین، ۴ نفر (۷/۵٪) متفورمین به همراه سولفونیل اوره، چهار نفر (۷/۵٪) انسولین، دو نفر (۳/۸٪) گلوتریو، چهار نفر (۷/۵٪) ترکیب انسولین و داروی خوراکی، ۱۱ نفر (۲۰/۸٪) ترکیب مهارکننده DDPIV و متفورمین، یک بیمار (۱/۹٪) دارویی مصرف نمی‌کرد. فراوانی مصرف داروی کاهنده لیپید در گروه دیابتی ۲۶ نفر (۴۹/۱٪) استاتین، پنج نفر (۹/۴٪) فیبرات و در افراد پره دیابتی چهار نفر (۱۳/۳٪) استاتین مصرف می‌کردند. میانگین سن افراد شرکت‌کننده در پژوهش ۴۹/۰۶ سال بود.

میانگین شاخص توده بدنی ۲۹/۷۵، HbA1C (۷/۳۳٪)، ALT (۳۵/۲۰)، AST (۴۷/۶۲)، ALP (۱۹۶/۳۳)، ALKP (۱۹۶/۳۳)، بیلی روبین ۰/۹۱، FBS (۱۴۰/۶۲) و شدت فیروز کبدی ۱۰/۵۰ بود. در بیماران دیابتی میانگین سن ۴۹/۱۱، BMI (۲۶/۹۸)، HbA1C (۸/۰۸)، AST (۳۵/۹۶)، ALT (۴۹/۷)، ALP (۱۹۹/۷۹)، Bilirubin (۰/۹۹)، FBS (۱۶۰/۱۳) و شدت فیروز کبدی ۱۱/۲۹ بود. در بیماران پره دیابتی میانگین سن ۴۸/۹۶، BMI (۲۹/۳۳)، HbA1C (۶/۱)، ALT (۴۳/۸۰)، AST (۳۳/۸۶)، Bilirubin (۰/۷۸)، ALKP (۱۹۰/۲۳) و شدت فیروز کبدی ۹/۱۰ بود (جدول ۱).

بین فراوانی درجه فیروز کبدی در بیماران دیابتی و پره دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود داشت (P=۰/۰۴۴). درصد فراوانی درجه فیروز کبدی در تمامی سطوح به جز F0-F1 در افراد دیابتی بیشتر از پره دیابتی بود (جدول ۲). نتایج Mann-Whitney U test نشان داد بین میانگین شدت فیروز کبدی در بیماران دیابتی و پره دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود داشت (P=۰/۰۱۴). میانگین شدت فیروز کبدی در افراد دیابتی بالاتر از افراد پره دیابتی بود (۱۱/۲۹ به ۹/۱۰).

نتایج جدول ۳ نشان داد در افراد دیابتی بین سن و شدت فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد (P=۰/۳۳۶)، در افراد پره دیابتی نیز بین سن و شدت فیروز کبدی به لحاظ آماری

اندازه‌گیری و گزارش شدند. در ادامه شیوع فیروز کبدی براساس یافته‌های الاستوگرافی در بیماران تعیین و براساس سایر متغیرهای دموگرافیکی بیماران مقایسه شد. دسته‌بندی فیروز بر این اساس صورت گرفت: F0-F1=(۲/۵-۶/۹) kpa بدون فیروز یا با فیروز خفیف، F2=(۷-۹/۴) Kpa فیروز واضح، F3=(۹/۵-۱۲/۵) kpa فیروز شدید، F4>۱۲/۵ Kpa سیروز.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلا به دیابت و پره دیابت، سن بالای ۱۸ سال، عدم اعتیاد به الکل، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های کبدی از جمله هپاتیت خودایمنی و هپاتیت ویروسی.

معیارهای خروج از مطالعه: مخدوش یا ناقص بودن اطلاعات بیمار، سن کمتر از ۱۸ سال، اعتیاد به الکل (به صورت مصرف بیش از ۱۴۰ گرم در هفته برای مردان و ۷۰ گرم برای زنان تعریف می‌شود)، ابتلا به بیماری هپاتیت خود ایمنی و هپاتیت ویروسی، ابتلا به HIV، ابتلا به بدخیمی کبدی و یا بیماری کبد end-stage. ابزار جمع‌آوری اطلاعات در این مطالعه چک لیست محقق ساخته براساس متغیرهای پژوهش است. داده‌ها از پرونده بیمارانی که الاستوگرافی شدند جمع‌آوری شد.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های به دست آمده وارد SPSS software, version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین، انحراف معیار، حداقل، حداکثر و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شد. نرمال بودن متغیرهای کمی با استفاده از Kolmogorov-Smirnov test بررسی شد. جهت بررسی دو متغیر کیفی با بیش از دو سطح از Chi-square test استفاده شد. بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی و کیفی در دو سطح از Mann-Whitney U test استفاده شد. جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی و کیفی با بیش از دو سطح از Kruskal-Wallis test استفاده شد. جهت بررسی ارتباط بین دو متغیر کمی از Spearman's correlation coefficient استفاده شد. سطح معناداری آزمون‌های فوق کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه به طور کلی ۸۳ نفر وارد مطالعه شدند. ۵۳ نفر (۶۳/۹٪) مبتلا به دیابت و ۳۰ نفر (۳۶/۱٪) مبتلا به پره دیابت بودند.

درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ مشاهده شد. بین شدت فیروز کبدی و میزان AST در بیماران دیابتی به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/193$) اما در بیماران پره دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان AST به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد ($P=0/26$).

به این صورت که با افزایش AST شدت فیروز کبدی افزایش یافته است (و بالعکس). بین میانگین ALT در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی در بیماران دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/688$). در بیماران پره دیابتی نیز بین میانگین ALT در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/113$). بین شدت فیروز کبدی و میزان ALT در بیماران دیابتی به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/160$), در بیماران پره دیابتی نیز بین شدت فیروز کبدی و میزان ALT به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/120$). در بیماران دیابتی بین میانگین ALKP در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/351$) و در بیماران پره دیابتی نیز بین میانگین ALKP در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/785$). بین شدت فیروز کبدی و میزان ALKP در بیماران دیابتی به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/767$). در بیماران پره دیابتی نیز بین شدت فیروز کبدی و میزان ALKP به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/577$). در بیماران دیابتی بین میانگین Bilirubin در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P<0/001$). بیشترین میانگین Bilirubin (۱/۱۲) مربوط به درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ بود، اما در بیماران پره دیابتی بین میانگین Bilirubin در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/079$). بین شدت فیروز کبدی و میزان Bilirubin در بیماران دیابتی به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد ($P<0/001$). به طوریکه با افزایش Bilirubin شدت فیروز کبدی افزایش یافته است، در بیماران پره دیابتی نیز بین شدت فیروز کبدی و میزان Bilirubin به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد ($P=0/025$). به طوریکه با افزایش Bilirubin شدت فیروز کبدی افزایش یافته است.

اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/378$). در افراد دیابتی بین میانگین HbA1C در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P=0/003$). بیشترین میانگین HbA1C (۹/۱۸٪) مربوط به افرادی بود که درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ داشتند. در افراد پره دیابتی نیز بین میانگین HbA1C در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P=0/001$).

بیشترین میانگین HbA1C (۶/۲۸٪) مربوط به افرادی بود که درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ داشتند. در هر دو گروه بیماران دیابتی و پره دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان HbA1C به لحاظ آماری ارتباط معنادار و مستقیم وجود داشت ($P<0/001$). به این صورت که با افزایش میزان HbA1C، شدت فیروز کبدی افزایش یافت (و بالعکس). در بیماران دیابتی بین جنسیت و سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود نداشت ($P=0/384$). در بیماران پره دیابتی نیز بین جنسیت و سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود نداشت ($P=0/729$). در بیماران دیابتی بین میانگین شدت فیروز کبدی در زنان و مردان به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/533$). در بیماران پره دیابتی نیز بین میانگین شدت فیروز کبدی در زنان و مردان به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/580$). در بیماران دیابتی بین میانگین BMI و سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P=0/012$). بیشترین میانگین BMI (۳۳/۱۷) در افرادی که درجه فیروز کبدی ۱۲/۵-۹/۵ داشتند مشاهده شد. در بیماران پره دیابتی نیز بین میانگین BMI و سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/415$).

در افراد دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان BMI به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/569$). در افراد پره دیابتی نیز بین شدت فیروز کبدی و میزان BMI به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/181$). در بیماران دیابتی بین میانگین AST در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/757$), اما در بیماران پره دیابتی بین میانگین AST در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P=0/048$). بالاترین میزان AST (۵۴/۱۴) در

جدول ۱: میانگین، انحراف معیار، ماکزیمم و مینیمم مقدار شاخص‌های بالینی به تفکیک بیماران دیابتی و پره دیابتی

متغیر	دیابتی				پره دیابتی			
	میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم	میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم
سن	۴۹/۱۱	۱۰/۲۱	۲۵	۶۵	۴۸/۹۶	۹/۵۶	۳۰	۶۸
شاخص توده بدنی	۲۹/۹۸	۵/۷۴	۲۰	۴۵	۲۹/۳۳	۴/۵۸	۲۳/۱۰	۳۹/۴۴
هموگلوبین A1c	۸/۰۸	۱/۲۷	۶	۱۱	۶/۰۰	۰/۲۴	۵/۷۰	۶/۴۰
AST	۳۵/۹۶	۱۶/۰۰	۱۰	۷۷	۳۳/۸۶	۲۸/۱۳	۱۲	۱۷۰
ALT	۴۹/۷۹	۲۷/۷۰	۱۱	۱۰۹	۴۳/۸۰	۳۸/۰۳	۱۷	۱۹۹
ALKP	۱۹۹/۷۹	۶۵/۳۰	۱۰۶	۴۲۴	۱۹۰/۲۳	۶۸/۸۶	۸۸	۴۶۱
بیلیروبین	۰/۹۹	۰/۲۱	۰/۵	۱/۳۰	۰/۷۸	۰/۲۶	۴۰	۱/۵
قندخون ناشتا	۱۶۰/۱۳	۵۹/۹۳	۱۰۰	۲۹۶	۱۰۶/۱۶	۶/۶۹	۱۰۰	۱۲۵
شدت فیبروز کبدی	۱۱/۲۹	۵/۴۵	۳/۷۰	۲۵	۹/۱۰	۴/۸۰	۴/۵	۲۳/۱۰
استئاتوز	۲۵۳/۴۹	۲۶/۲۷	۱۶۷	۳۳۰	۲۵۵/۳۰	۲۸/۳۹	۲۰۰	۳۰۰

جدول ۲: مقایسه و بررسی توزیع فراوانی فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت

متغیر	F0-F1 تعداد (درصد)	F2 تعداد (درصد)	F3 تعداد (درصد)	F4 تعداد (درصد)	P [□]
دیابت	۱۳(۴۸/۱)	۱۳(۶۱/۹)	۱۳(۹۲/۹)	۱۴(۶۶/۷)	۰/۰۴۴
پره دیابت	۱۴(۵۱/۹)	۸(۳۸/۱)	۱(۷/۱)	۷(۳۳/۳)	

Chi-square analysis was done. P value less than 0.05 was considered statistically significant

جدول ۳: ارتباط بین شدت فیبروز کبدی و متغیرها در بیماران دیابتی و پره دیابتی

متغیر	بیماران دیابتی		بیماران پره دیابتی	
	R	P	R	P
سن	-۰/۱۳۵	۰/۳۳۶	۰/۱۶۷	۰/۳۷۸
هموگلوبین A1c	۰/۷۵۷	<۰/۰۰۱	۰/۷۳۷	<۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی	۰/۰۸	۰/۵۶۹	۰/۲۵۱	۰/۱۸۱
AST	۰/۱۸۲	۰/۱۹۳	۰/۴۰۶	۰/۰۲۶
ALT	۰/۱۹۶	۰/۱۶۰	۰/۲۹۰	۰/۱۲۰
ALKP	-۰/۰۴۲	۰/۷۶۷	۰/۱۰۶	۰/۵۷۷
بیلیروبین	۰/۶۶۶	<۰/۰۰۱	۰/۴۰۹	۰/۰۲۵
قندخون ناشتا	۰/۵۱۱	<۰/۰۰۱	-۰/۰۶۱	۰/۷۵۰

Spearman's rank correlation was done. P value less than 0.05 was considered statistically significant

بین میانگین FBS در سطوح مختلف درجه فیبروز کبدی در بیماران دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). بیشترین میانگین FBS (۱۹۲/۷۱) مربوط به درجه فیبروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ بود، اما در بیماران پره دیابتی بین

شده در این مطالعه نشان داد ۸۳ بیمار در دو گروه دیابت و پره دیابت مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۳ نفر (۶۳/۹٪) مبتلا به دیابت و ۳۰ نفر (۳۶/۱٪) مبتلا به پره دیابت بودند. ۴۷ نفر مرد (۵۶/۶٪) و ۳۶ نفر زن (۳۴/۴٪) بودند. ۲۷ نفر (۳۲/۵٪) درجه فیروز کبدی (۶/۹-۲/۵) داشتند. ۴۴ نفر (۵۳/۰٪) داروی خوراکی کاهنده قندخون مصرف می‌کردند. ۳۳ نفر (۳۹/۸٪) نیز عامل کاهش‌دهنده چربی مصرف می‌کردند.

بین فراوانی درجه فیروز کبدی در بیماران دیابتی و پره دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود داشت (P=۰/۰۴۴). درصد فراوانی درجه فیروز کبدی در تمامی سطوح به جز در گروه با فیروز خفیف یا بدون فیروز (F0-F1) در افراد دیابتی بیشتر از پره دیابتی بود.

بین میانگین شدت فیروز کبدی در بیماران دیابتی و پره دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود داشت (P=۰/۰۱۴). میانگین شدت فیروز کبدی در افراد دیابتی بالاتر از افراد پره دیابتی بود (۱۱/۲۹ در مقابل ۹/۱۰). در مطالعه‌ی Park و همکارانش که در سؤال کره انجام شد، دریافتند در مقایسه با افراد بدون اختلال تحمل گلوکز، بیماران دیابتی در ریسک بالاتر فیروز کبدی بودند اما تفاوتی بین گروه پره دیابت و بدون اختلال تحمل گلوکز وجود نداشت. آنالیز بین گروهی نشان داد که پره دیابت برخلاف دیابت در بیماران با یا بدون بیماری کبدی با ریسک فیروز کبدی واضح همراهی ندارد. در دیابت، ریسک فاکتور فیروز کبدی واضح است. این یافته‌ها صرف نظر از وجود بیماری کبدی در این بیماران بود، بنابراین نتایج ما با مطالعه‌ی Park و همکاران همخوانی داشت.^۶

در هر دو گروه دیابت و پره دیابت، بین جنسیت و سطوح مختلف درجه فیروز کبدی و همچنین میانگین فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود نداشت. میانگین سن در گروه دیابت ۴۹/۱۱ و در گروه پره دیابت ۴۶/۹۶ بود. در هر دو گروه دیابت و پره دیابت بین سن بیماران و درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد.

اکثر بیماران (۳۵ نفر ۴۲/۲٪) شاخص توده بدنی (۳۰-۳۹/۹) داشتند. میانگین BMI در بیماران دیابتی ۲۹/۹۸ و در بیماران پره دیابتی ۲۹/۳۳ بود. در بیماران دیابتی، بیشترین میانگین BMI (۳۳/۱۷) در افرادی که درجه فیروز کبدی ۹/۵-۱۲/۵ داشتند مشاهده شد

میانگین FBS در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد (P=۰/۲۸۸). بین شدت فیروز کبدی و میزان FBS در بیماران دیابتی به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). به‌طوریکه با افزایش FBS شدت فیروز کبدی افزایش یافته است. در بیماران پره دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان FBS به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد (P=۰/۷۵۰). نتایج Chi-square test نشان داد بین توزیع و فراوانی درجه فیروز کبدی براساس نوع درمان در بیماران دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود ندارد (P=۰/۶۱۹). بین میانگین شدت فیروز کبدی براساس نوع درمان به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد. با این حال یک نفر از افرادی که دارو مصرف نمی‌کرد شدت فیروز کبدی پایینتری (۴/۴۰) نسبت به سایر افراد داشت. در بیماران دیابتی بین درجه فیروز کبدی براساس مصرف کاهنده‌چربی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود ندارد (P=۰/۰۵۰). در بیماران پره دیابتی نیز بین درجه فیروز کبدی براساس مصرف کاهنده‌چربی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود ندارد (P=۰/۰۵۵). در بیماران دیابتی بین میانگین شدت فیروز کبدی براساس مصرف عامل کاهنده‌چربی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود نداشت (P=۰/۵۳۶) اما در بیماران پره دیابتی بر این اساس به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود داشت (P=۰/۰۳۸). افرادی که عامل کاهنده‌چربی مصرف می‌کردند میانگین شدت فیروز کبدی بالاتری داشتند (۱۴/۰ به ۸/۳۴).

بحث

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی-مقطعی بود که با هدف بررسی مقایسه فیروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت انجام شد. دیابت همراهی با ریزی با فیروز پیشرفته کبد دارد. شیوع کبد چرب غیرالکلی نیز در بیماران با پره دیابت به‌طور واضحی بیشتر از بیماران با تحمل گلوکز نرمال است. در این پژوهش بر آن شدیم شیوع فیروز کبدی و برخی عوامل مرتبط با آن را در بیماران دیابت و پره دیابت که در سونوگرافی مبتلا به کبدچرب بوده‌اند مورد بررسی و مقایسه قرار دهیم و همچنین این فرضیه که پره دیابت مانند دیابت منجر به فیروز کبدی می‌شود بررسی شد. تحلیل داده‌های جمع‌آوری

فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ بود. در بیماران پره دیابتی بین میانگین FBS در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/288$). در بیماران دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان FBS به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد ($P<0/001$). به طوریکه با افزایش FBS شدت فیروز کبدی افزایش یافته است.

در بیماران پره دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان FBS به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد ($P=0/750$).

در بیماران دیابتی میانگین AST ۳۵/۹۶ و در بیماران پره دیابتی ۳۳/۸۶ بود. در بیماران دیابتی بین میانگین AST در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/757$). اما در بیماران پره دیابتی بین میانگین AST در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P=0/048$). بالاترین میزان AST (۵۴/۱۴) در درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ مشاهده شد.

در بیماران دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان AST به لحاظ آماری ارتباط معنا دار مشاهده نشد ($P=0/193$) این یافته برخلاف نتایج حاصل از مطالعه Alam بود. در بیماران پره دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان AST به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنا دار مشاهده شد ($P=0/026$). به این صورت که با افزایش AST شدت فیروز کبدی افزایش یافته است (و بالعکس)، در مطالعه Alam و همکاران که در بنگلادش انجام شد، براساس نتایج الاستوگرافی ۲۰٪ بیماران، فیروز کبدی پیشرفته داشتند. اسکور فیروز کبدی به طور قوی با سن، BMI، دور کمر، چاقی، سطوح AST، ALT و گرید کبد چرب در سونوگرافی ارتباط داشت. نسبت AST/ALT با فیروز کبدی ارتباط نداشت، که این مطالعه با یافته‌های ما همخوان و همراستا نبود.^{۳۳}

در بیماران دیابتی میانگین ALT ۴۹/۷۹ و در بیماران پره دیابتی ۴۳/۸۰ بود. در هر دو گروه بین میانگین ALT در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی و نیز بین شدت فیروز کبدی و میزان ALT به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد. این یافته برخلاف نتایج حاصل از مطالعه Alam و Ciardullo بود که اسکور فیروز کبدی به طور قوی با سطح ALT ارتباط داشت، Ciardullo و همکاران در یک متا آنالیز، شیوع سطح LSM افزایش یافته در بیماران مبتلا به دیابت

اما در بیماران پره دیابتی بین میانگین BMI و سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/415$). در هر دو گروه دیابت و پره دیابت، بین شدت فیروز کبدی و میزان BMI به لحاظ آماری ارتباط معنادار مشاهده نشد.

این یافته برخلاف نتایج حاصل از مطالعه Ciardullo بود که BMI ریسک فاکتور مستقل فیروز کبدی بود، در مطالعه‌ای که توسط Ciardullo و همکاران انجام شد، شیوع بالای فیروز پیشرفته ارزیابی شده توسط الاستوگرافی گذرا را میان بیماران دیابتی نوع II در بالغین آمریکایی را مورد بررسی قرار دادند. یافته‌های به دست آمده از مدل رگرسیون لجستیک نشان داد BMI، نژاد سیاه و سطح ALT از ریسک فاکتورهای مستقل استئاتوز و گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز، BMI و سطح ALT و نژاد غیرپوست از ریسک فاکتورهای مستقل فیروز پیشرفته بودند، این مطالعه با یافته‌های ما همراستا نبود.^{۳۲}

در بیماران دیابتی میانگین HbA1C ۸/۰۸٪ و در بیماران پره دیابتی ۶٪ بود. در هر دو گروه بین میانگین HbA1C در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P\leq0/003$). در گروه دیابت، بیشترین میانگین HbA1C (۹/۱۸٪) مربوط به افرادی بود که درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ داشتند. در گروه پره دیابت، بیشترین میانگین HbA1C (۶/۲۸٪) مربوط به افرادی بود که درجه فیروز کبدی بیشتر از ۱۲/۵ داشتند.

در هر دو گروه بین شدت فیروز کبدی و میزان HbA1C به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار وجود داشت ($P<0/001$). این یافته با نتایج حاصل از مطالعه Sumbul همخوانی داشت. آنان دریافتند سطوح HbA1C، TG، ALKP به طور مستقل با فیروز کبدی ارتباط داشتند ($P<0/05$). وجود استئاتوز کبدی خفیف تا متوسط، هایپرتنشن، دور کمر و HbA1C پیش‌گویی کننده‌های مستقل فیروز کبدی بود. این مطالعه نشان داد بیماران پره دیابت نیز در ریسک فیروز کبدی هستند، بنابراین این مطالعه با یافته‌های ما همراستا بود.^{۳۱}

در بیماران دیابتی میانگین FBS ۱۶۰/۱۳ و در بیماران پره دیابتی ۱۰۶/۱۶ بود. در بیماران دیابتی بین میانگین FBS در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P=0/001$). بیشترین میانگین FBS (۱۹۲/۷۱) مربوط به درجه

اما در بیماران پره دیابتی ارتباط معنادار وجود داشت ($P=0/038$). افرادی که عامل کاهنده چربی مصرف می‌کردند میانگین شدت فیروز کبدی بالاتری داشتند ($14/0$ به $8/34$).

در سایر مطالعات نیز به موضوعاتی مشابه موضوع پژوهش حاضر پرداخته‌اند، که البته در این زمینه مطالعات اندکی وجود دارد.

Noureddin و همکاران، پیشرفت کبد چرب غیرالکلی مرتبط با فیروز را در بیماران مبتلا به دیابت نوع II مورد بررسی قرار دادند. عوامل مرتبط با فیروز پیشرفته عبارت بود از جنسیت مونث، سن بالاتر، نژاد آفریقایی آمریکایی، بیماری مزمن کلیوی، بیماری عروق کرونر، استفاده از انسولین خطر پیشرفت به فیروز پیشرفته را افزایش می‌دهد (نسبت شانس، $1/36$) در حالی که استفاده از داروهای خوراکی کاهنده قندخون، مسدود کننده‌های گیرنده آنژیوساین II با کاهش خطر فیروز با نسبت‌های شانس $0/92$ ، $0/94$ و $0/9$ همراه بود.^{۲۴} Lomonaco و همکاران در مطالعه در فلوریدای آمریکا، فیروز کبدی پیشرفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع II را مورد بررسی قرار دادند. براساس یافته‌های این مطالعه مشخص شد فیروز متوسط تا پیشرفته ($F2 \leq$) به‌عنوان یک ریسک فاکتور مستقل سیروز و مرگ بیماران حداقل در یک نفر از شش ($1/15$) بیمار دیابتی وجود دارد.^{۲۵}

Barb همکاران در آمریکا، به این مقوله پرداختند که آیا ابتلا به دیابت نوع دو ریسک فیروز کبدی در افراد دچار اضافه وزن و مبتلا به کبدچرب غیرالکلی را افزایش می‌دهد یا خیر؟ آنان دریافتند کبدچرب غیرالکلی به‌صورت شاخص کبد چرب بیشتر از 60 تعریف شد. ریسک متوسط تا زیاد فیروز پیشرفته به‌صورت شاخص فیروز بیش از $1/67$ و $2/67$ تعریف شد. کبدچرب غیرالکلی با افزایش BMI افراد افزایش یافت. استئاتوز در افراد دچار اضافه وزن و دیابت به میزان معناداری بالاتر بود ($48/3\%$ در برابر $17/4\%$). شیوع کبدچرب غیرالکلی با BMI افزایش یافت. ابتلا به دیابت به‌طور قابل توجهی نسبت افراد در معرض خطر متوسط تا شدید فیروز را افزایش داد ($20/1\%$ در برابر $31/8\%$) در گروه افراد پرخطر این ریسک تا دو برابر بیشتر شد ($3/8$ در $7/1$). در میان افراد دچار اضافه وزن احتمال ابتلا به فیروز متوسط تا شدید $1/8$ تا $2/5$ برابر افزایش می‌یابد.^{۲۶} De Vries و همکاران در یک متآنالیز، شیوع کبد چرب غیرالکلی در بیماران به دیابت نوع I، را در قالب یک پژوهش مروری مورد بررسی قرار دادند. بر مبنای یافته‌های این مطالعه

نوع I و II را مورد بررسی قرار دادند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع II، BMI بالاتر، سن بالاتر، نسبت بیشتر مردان و نژاد آسیایی با افزایش میزان شیوع مرتبط است. نتایج رگرسیون نشان داد از هر 20 بیمار مبتلا به دیابت نوع I و از هر 5 بیمار مبتلا به دیابت نوع II یک نفر LSM افزایش یافته دارد که بیانگر فیروز کبدی قابل توجه یا پیشرفته در این گروه از بیماران است.^{۱۳} که در نهایت این مطالعه و مطالعه‌ی ذکر شده توسط Alam با یافته‌های ما همخوانی نداشت.

میانگین ALKP در بیماران دیابتی $199/79$ و در بیماران پره دیابتی $190/23$ بود. در هر دو گروه بین میانگین ALKP در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی و نیز بین شدت فیروز کبدی و ALKP به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد. این یافته برخلاف نتایج حاصل از مطالعه Sumbul بود.

میانگین Bilirubin در بیماران دیابتی $0/99$ و در بیماران پره دیابتی $0/78$ بود. در بیماران دیابتی بین میانگین Bilirubin در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده شد ($P < 0/001$). بیشترین میانگین Bilirubin ($1/12$) مربوط به درجه فیروز کبدی بیشتر از $12/5$ بود. در بیماران پره دیابتی بین میانگین Bilirubin در سطوح مختلف درجه فیروز کبدی به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد ($P=0/079$). در بیماران دیابتی بین شدت فیروز کبدی و میزان Bilirubin به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد ($P < 0/001$). به‌طوریکه با افزایش Bilirubin شدت فیروز کبدی افزایش یافته است. در بیماران پره دیابتی نیز بین شدت فیروز کبدی و میزان Bilirubin به لحاظ آماری ارتباط مستقیم و معنادار مشاهده شد ($P=0/025$).

بین توزیع و فراوانی درجه فیروز کبدی بر اساس نوع درمان در بیماران دیابتی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود ندارد ($P=0/619$). بین میانگین شدت فیروز کبدی بر اساس نوع درمان به لحاظ آماری اختلاف معنادار مشاهده نشد. با این حال یک نفر از افرادی که دارو مصرف نمی‌کرد شدت فیروز کبدی پایبندی ($4/40$) نسبت به سایر افراد داشت.

در هر دو گروه دیابت و پره دیابت، بین درجه فیروز کبدی بر اساس مصرف داروی کاهنده چربی به لحاظ آماری اختلاف معنادار وجود نداشت. در بیماران دیابتی بین میانگین شدت فیروز کبدی و مصرف داروی کاهنده چربی ارتباط معنادار وجود نداشت ($P=0/536$)

($7/3 \pm 1/4$ در مقابل $5/9 \pm 3/3$ BMI، وضعیت مصرف سیگار، ALT و پلاکت در دو گروه تفاوتی نداشت. دیابت تیپ II به‌طور واضحی با درجه فیروز کبدی در الاستوگرافی گذرا همراهی داشت. بیماران دیابتیک نسبت به بیماران بدون دیابت فیروز کبدی بالاتری داشتند ($8/3 \pm 6$ Kpa در مقابل $6/4 \pm 3/7$ Kpa با $P=0/001$)^{۲۹}

نتیجه گیری، براساس نتایج به‌دست آمده از این مطالعه می‌توان بیان کرد که فراوانی و شدت فیروز کبدی در گروه دیابت بالاتر از گروه پره دیابت بود. در هر دو گروه بین میزان HbA1C و فیروز کبدی ارتباط معنادار مشاهده شد. در گروه دیابت بین FBS و فیروز کبدی و در گروه پره دیابت AST و مصرف داروی کاهش‌دهنده چربی با شدت فیروز کبدی مرتبط بودند. در هر دو گروه بین سن، جنس، BMI، ALKP و ALT با فیروز کبدی ارتباط آماری معنادار دیده نشد. در گروه دیابت بین نوع درمان دیابت، کاهش‌دهنده قندخون و فیروز کبدی ارتباط معنادار مشاهده نشد. با توجه به داده‌های این تحقیق پره دیابت نیز ریسک فاکتور بروز فیروز کبدی است و هر چه سطح HbA1C افزایش می‌یابد شدت فیروز کبدی نیز در این گروه افزایش می‌یابد که لزوم مداخلات درمانی مناسب در این گروه را نمایان می‌سازد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه فوق تخصصی تحت عنوان "مقایسه شیوع فیروز کبدی در بیماران مبتلا به دیابت و پره دیابت" در مقطع فوق تخصص در سال ۱۴۰۲ با کد RDC-0203 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز اجرا شده است.

مشخص شد شیوع کبدچرب الکلی در بیماران $19/3\%$ (دامنه $12/3$ تا $27/5\%$) بود و در بزرگسالان تا 22% افزایش یافت.^{۲۰}

Sae-Wong و همکاران در مطالعه در تایلند، شیوع کبدچرب غیرالکلی و ریسک فاکتورهای مرتبط با آن در کودکان و بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع I را مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه توصیفی-مقطعی کمی‌سازی چربی کبد و فیروز کبدی به الاستوگرافی رزونانس مغناطیسی و MRI جهت شناسایی ریسک فاکتورهای مرتبط با کبدچرب غیرالکلی از رگرسین لجستیک استفاده شد. در مجموع ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت با میانگین سنی $16/9$ به مطالعه وارد شدند و شیوع کبد چرب غیرالکلی 10% گزارش شد. فیروز کبدی در هیچ یک از افراد بررسی شده گزارش نشد.^{۲۷}

Kim و همکاران، شیوع کبدچرب غیرالکلی و فیروز کبدی در میان بالغین آمریکایی دچار دیابت و پیش دیابت بودند که در (National health and nutrition examination survey, NHANES) بررسی شده بودند را مورد مطالعه قرار دادند. شرکت کنندگان با اندازه گیری CAP و LSM مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد $47/1$ سال بود و $48/1\%$ مرد بودند. شیوع کبد چرب غیرالکلی در بیماران دیابتی $70/2\%$ و در افراد گروه پره دیابت $38/5\%$ - $52/9\%$ گزارش شد. فیروز ($F2 \leq$) و سیروز کبدی در یک چهارم و یک ششم بیماران پره دیابت مشاهده شد.^{۲۸} در مطالعه کوهورت گذشته نگر در اسرائیل و هاروارد آمریکا، بیماران دیابتی میانگین سنی بالاتری داشتند (58 ± 11 سال در مقابل 52 ± 13)، بیشتر زن بودند (53% در مقابل 41%) و سطح HbA1C بالاتری داشتند

References

1. Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2018;29(1):14.
2. Scott JA. Investigating fibrosis pathways in cystic fibrosis related liver disease to improve clinical detection and management. *The University of Manchester (United Kingdom)* 2020.
3. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Experimental biology and medicine* 2008;233(2):109-22.
4. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs mechanisms of disease* 2021;13(1):e1499.
5. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology* 2019;70(1):151-71.
6. Park J, Kwon HJ, Sohn W, Cho JY, Park SJ, Chang Y, Ryu S, Kim BI, Cho YK. Risk of liver fibrosis in patients with prediabetes and diabetes mellitus. *PLoS One* 2022;17(6):e0269070.
7. León LE, Rani S, Fernandez M, Larico M, Calligaris SD. Subclinical detection of diabetic cardiomyopathy with microRN-As: challenges and perspectives. *Journal of diabetes research* 2016;2016(1):6143129.
8. Calligaris SD, Lecanda M, Solis F, Ezquer M, Gutierrez J, Brandan E, Leiva A, Sobrevia L, Conget P. Mice long-term high-fat diet feeding recapitulates human cardiovascular alterations: an animal model to study the early phases of diabetic cardiomyopathy. *PLoS one* 2013;8(4):e60931.
9. Betz B, Conway BR. An update on the use of animal models in diabetic nephropathy research. *Current diabetes reports* 2016;16:1-9.
10. Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2020;43(2):275-9.
11. Budd J, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know?. *The American Journal of Medicine* 2020;133(5):536-43.
12. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, Qiu Y, Burns L, Younossi I,

- Nader F. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the US. *Diabetes care* 2020;43(2):283-9.
13. Ciardullo S, Perseghin G. Prevalence of elevated liver stiffness in patients with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2022;190: 109981.
 14. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Murad SD, Taimr P, Leebeek FW, Hofman A, Stricker BH, Castera L, Janssen HL. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63(1):138-47.
 15. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65(8):1359-68.
 16. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening for NAFLD and advanced fibrosis in diabetes in primary care setting by MRI and MRE. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016;43(1):83.
 17. Arab JP, Barrera F, Gallego C, Valderas JP, Uribe S, Tejos C, Serrano C, Huete Á, Liberona J, Labbé P, Quiroga T. High prevalence of undiagnosed liver cirrhosis and advanced fibrosis in type 2 diabetic patients. *Annals of hepatology* 2017;15(5):721-8.
 18. Kim D, Kim RW, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57(4):1357-65.
 19. Lai LL, Wan Yusoff WN, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Screening for non- alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2019; 34(8):1396-403.
 20. De Vries M, Westerink J, Kaasjager KH, De Valk HW. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020;105(12): 3842-53.
 21. Koc AS, Sumbul HE. Prediabetes is associated with increased liver stiffness identified by noninvasive liver fibrosis assessment: ElastPQ ultrasound shear wave elastography study. *Ultrasound Quarterly* 2019;35(4):330-8.
 22. Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among US adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(2):519-25.
 23. Alam MS, Kamrul-Hasan AB, Kalam ST, Rahman SM, Hoque MI, Islam MB, Paul AK. Liver stiffness measurement by using transient elastography in Bangladeshi patients with type 2 diabetes mellitus and ultrasonography-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2021:3089-96.
 24. Nouredin N, Nouredin M, Singh A, Alkhouri N. Progression of nonalcoholic fatty liver disease-associated fibrosis in a large cohort of patients with type 2 diabetes. *Digestive Diseases and Sciences* 2022:1-0.
 25. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, Portillo Romero J, Schmidt S, Chang KL, Samraj G, Malaty J. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care* 2021;44(2):399-406.
 26. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity* 2021;29(11):1950-60.
 27. Sae-Wong J, Chaopathomkul B, Phewplung T, Chajitjaruch N, Sahakitrungruang T. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its risk factors in children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics* 2021;230:32-7.
 28. Kim D, Cholankeril G, Loomba R, Ahmed A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis among us adults with prediabetes and diabetes, nhanes 2017–2018. *Journal of General Internal Medicine* 2022:1-3.
 29. Trivedi HD, Suri J, Oh D, Schwartz J, Goyes D, Idriss R, Curry MP, Lai M. The presence of diabetes impacts liver fibrosis and steatosis by transient elastography in a primary care population. *Annals of Hepatology* 2021;24:100336.

Comparison of Liver stiffness Prevalence in Diabetics and Prediabetics

Abstract

Received: 03 Dec. 2023 Revised: 10 Dec. 2023 Accepted: 13 Jan. 2024 Available online: 21 Jan. 2024

Elena Lak M.D.¹
Eskandar Hajiani M.D.¹
Jalal Sayyah M.D.¹
Zeynab hosseinpour M.D.^{1*}
Alireza Sedaghat M.D.²

1- Alimentary Tract Research
Center, Imam Khomeini Hospital,
Ahvaz Jundishapur University of
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- Diabetes Research Center, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Sciences, Ahvaz, Iran.

* Corresponding author: Alimentary Tract
Research Center, Imam Khomeini
Hospital, Ahvaz Jundishapur University
of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +98-61-32921839
E-mail:
zeynab.hosseinpour66@gmail.com

Background: Diabetes is known to be linked with a high risk of liver stiffness in non-alcoholic fatty liver patients. Previous studies have faced challenges in examining the association between prediabetes and liver stiffness. This study aimed to compare liver fibrosis in diabetes and prediabetes patients.

Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted on patients with diabetes and prediabetes who were referred to Imam Khomeini Hospital in Ahvaz from March 2022 to March 2023. The study aimed to clear the relationship between liver stiffness and age, gender, BMI, AST, ALT, ALKP, Bilirubin, and the type of treatment. The normality of quantitative variables was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. The chi-square test examined two qualitative variables with more than two levels.

Results: Out of the total participants, 53 people (63.9%) had diabetes, while 30 people (36.1%) had prediabetes. There was a significant difference between the mean severity of liver fibrosis in diabetic and pre-diabetic patients ($P=0.014$). The frequency of liver stiffness in all levels except in the group with mild or no fibrosis (F0-F1) was higher in diabetic than pre-diabetic patients. In both diabetes and prediabetes groups, there was no significant relationship between gender, age, BMI, ALT, and ALKP with liver fibrosis. However, there was a significant direct relationship between HbA1C% and liver fibrosis ($P\geq 0.003$) in both groups. In diabetic patients, a significant relationship between FBS and liver fibrosis was observed ($P=0.001$). In pre-diabetic patients, significant direct relationship was seen between the severity of liver fibrosis and AST levels ($P=0.026$).

Conclusion: Diabetic patients showed a higher severity of liver fibrosis compared to pre-diabetic patients. No statistically significant relationship was seen between liver fibrosis and age, sex, body mass index, ALT, and ALKP in both groups. Additionally, both diabetes and prediabetes groups showed significant relationship between liver fibrosis and HbA1C ($P\geq 0.003$). Prediabetes was also found to be associated with an elevated risk of liver fibrosis.

Keywords: diabetes, liver fibrosis, prediabetes.